

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

—
PARIS
—

⑪ N° de publication :

2 517 307

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 81 22209

⑤④ Nouveaux sels doublés d'imidazolium alcoyl-1 (diméthylcarbamoyl)-3 pyridinium, procédé de préparation et médicaments en contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 401/06; A 61 K 31/44; C 07 D 401/12.

②② Date de dépôt 27 novembre 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 3-6-1983.

⑦① Déposant : ETAT FRANÇAIS REPRESENTÉ PAR LE DÉLÉGUÉ GÉNÉRAL POUR L'ARMEMENT. — FR.

⑦② Invention de : Daniel Kiffer.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Bureau des brevets et inventions (SAG/3) de la délégation générale pour l'armement,
14, rue Saint-Dominique, 75997 Paris Armées.

NOUVEAUX SELS DOUBLES D'IMIDAZOLIUM ALCOYL-1 (DIMETHYLCARBAMOYL)-3
PYRIDINIUM, PROCEDE DE PREPARATION ET MEDICAMENTS EN CONTENANT.

Le secteur technique de la présente invention due à la contribution de Monsieur KIFFER, est celui des sels de pyridinium carbamoyl, plus précisément les sels doubles d'imidazolium alcoyl-1 (diméthylcarbamoyl)-3 pyridinium, de ^{leurs} procédés de préparation et des médicaments qui en contiennent, ces médicaments étant notamment actifs à titre préventif contre les intoxications humaines ou animales par les pesticides phosphorés.

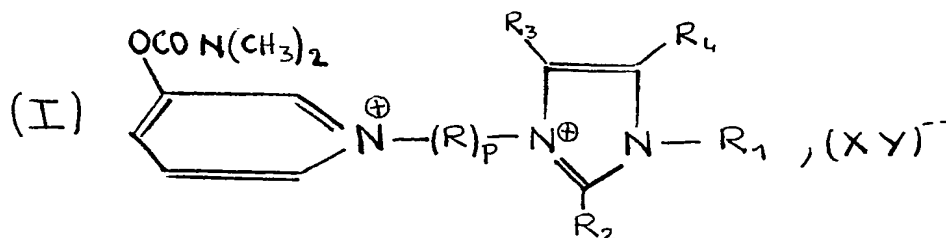
Actuellement les produits employés dans ce type d'application à titre préventif tels que la pyridostigmine comportent certains inconvénients qui les rendent difficilement manipulables et donc de mise en oeuvre très délicate. Ils sont en effet très hygroscopiques, de conservation très difficile, pratiquement insolubles dans l'éther, l'acétone et le benzène et en outre ils présentent une forte toxicité.

Par ailleurs il a été décrit dans le brevet français 2 372 826 des sels doubles d'imidazolium alcoyl-1 pyridinium carbaldoxime-3.

Ces produits présentent l'avantage d'être stables et peu toxiques mais les médicaments qui en contiennent n'agissent qu'à titre thérapeutique dans le traitement des intoxications par les pesticides phosphorés.

Un but de la présente invention est donc de réaliser un produit stable peu toxique et dont les médicaments en contenant agissent à titre préventif dans la lutte contre les intoxications par des pesticides phosphorés.

Pour ce faire l'invention a pour objet des sels doubles d'imidazolium-alcoyl-1 (diméthylcarbamoyl)-3 pyridinium caractérisés en ce qu'ils ont la formule générale :



25 dans laquelle :

- le groupement diméthylcarbamoyl peut être situé en position 2, 3 ou 4 sur le cycle pyridinique ;

- le radical $(R)_p$ est choisi parmi les radicaux de formule $-(alkyl)_m$ dans laquelle -alkyl- représente un radical alkyle linéaire ou ramifié et m est

30 égal à 3, 4, 5 ou 6 et les radicaux de formule $-(CH_2 - OCH_2)_n$ dans laquelle n est égal à 1 ou 2 ;

- R_1 est un radical choisi parmi les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, les radicaux hydroxyalkyle, carboxyalkyle, carbonitrile et carbaldoxime;

5 - R_2 , R_3 et R_4 sont des radicaux identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, les radicaux hydroxyalkyle, carboxyalkyle, carbonitrile et carbaldoxime;

10 - X^- et Y^- étant des anions identiques ou différents sont des halogènes ou des anions tels que ceux des acides phosphorique, sulfurique, méthane-sulfonique, succinique, maléique, tartrique et phtalique.

Le procédé de préparation des sels doubles d'imidazolium alcoyl-1 carbaldoxime -3 pyridinium selon le brevet 2 372 826 consistait à faire réagir, au sein d'un solvant convenable, une pyridine-carbaldoxime avec un halogénoalkyl-1 imidazole. Cette réaction de quaternisation s'effectue par 15 chauffage prolongé des réactifs à une température ne dépassant pas 60°C, les sels formés, cristallisent au sein du milieu réactionnel.

Le procédé comportait aussi la préparation de l'halogéno alkyl-1 imidazole (appelé par la suite produit II).

20 Pour celle-ci un excès (4 fois la quantité théorique) de dihalogénoalcane est mis en réaction avec l'alkylimidazole convenablement substitué au seins des solvants tels l'acétonitrile, l'acétone ou l'acétate d'éthyle. On effectue cette réaction à froid (de 0°C à 25°C suivant que l'imidazole est plus ou moins réactif, généralement 5°C) pendant une durée pouvant aller jusqu'à 11 jours pour que la réaction soit totale. Il se forme une phase 25 cristalline insoluble qui est le sel de bis-alcoylimidazolium symétrique. Le composé recherché reste en solution dans le filtrat, il est isolé à l'état d'huile épaisse ou de cristaux à bas point de fusion après l'évaporation du solvant et de l'excès de dihalogénoalcane engagé dans la réaction. Ce procédé ne peut être mis en oeuvre qu'avec des quantités faibles de réactifs (0,1 30 mole d'alkylimidazole et 0,4 mole de dihalogénoalcane).

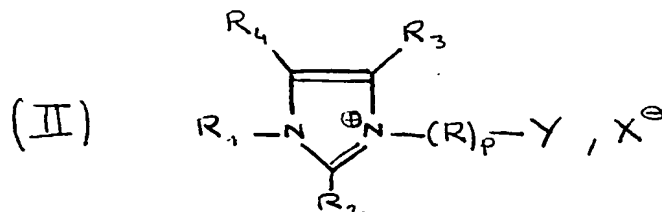
Ce procédé présente des inconvénients qui sont principalement :

- le maintien d'une température réactionnelle basse pendant une longue durée,
- les faibles quantités de réactifs utilisables qui en résulte, et donc la 35 faible quantité de produit obtenu,
- l'utilisation d'un excès de dihalogénoalcane ce qui entraîne la formation d'impureté de sel de bis-imidazolium d'une part, et ce qui implique d'autre part son élimination et récupération ultérieure à cause de son prix élevé,
- la présentation du produit brut après évaporation sous la forme d'une

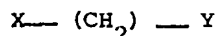
pâte épaisse qui cristallise difficilement après trituration dans l'acétate d'éthyle.

Un autre but de la présente invention est donc de réaliser un procédé de préparation des produits (I) qui passe par la préparation du produit (II) selon un procédé qui pallie les inconvénients précités.

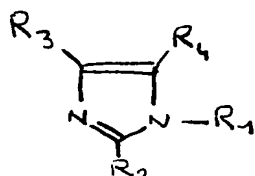
La présente invention a en effet également pour objet un procédé de préparation des sels doubles d'imidazolium alcoyl-1 (diméthylcarbamoyl)-3 dans lequel on fait réagir à chaud dans un solvant convenable une (diméthylcarbamoyl) pyridine avec halogénoalkyl-1 imidazolium de formule :



le produit (II) étant obtenu par réaction d'un dihalogénoalcane de formule générale :



et d'un alkylimidazole de formule générale :



formules dans lesquelles (R)_p,

R₁, R₂, R₃, R₄, X et Y ont la signification donnée précédemment; procédé caractérisé en ce que l'on opère pour cette dernière réaction en présence d'un solvant constitué par l'acétate d'éthyle,

- avec un rapport de molarités du dihalogénoalcane et de l'alkylimidazole compris entre 1 et 2,

- et à une température réactionnelle élevée.

On a découvert en effet qu'en utilisant spécifiquement comme solvant l'acétate d'éthyle et sans excès de dihalogénoalcane, il est possible d'opérer à une température plus élevée. On peut également introduire des quantités de réactifs plus importantes. De plus la réaction est complète dans un temps beaucoup plus court. Le produit cristallise in situ et peut donc être isolé facilement par filtration. On obtient un produit pur à 95% environ. On n'observe plus la formation du sel de bis imidazolium symétrique indésirable et le rendement de la réaction qui est nettement amélioré est de l'ordre de 75%.

La température réactionnelle est de préférence comprise entre 20°C et 77°C.

Le choix de la température dépend de la réactivité des composés de départ d'une part et de la durée qu'on s'accorde pour que la réaction soit terminée d'autre part.

Avantageusement les réactifs sont introduits en quantités sensiblement équimolaires.

Selon la température à laquelle on opère, on peut en effet observer la formation de l'impureté de sel de bis-imidazolium et réduire le rendement de la réaction si l'on s'écarte de l'équimolarité des réactifs.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans la description suivante d'exemples non limitatifs.

EXEMPLE 1 : BROMURE DE (BROMO-1 PROPYL-3)-3 METHYL-1 IMIDAZOLIUM,

Dans un réacteur de 6 litres équipé d'une agitation efficace on introduit successivement 1,050 Kg de dibromo-1,3 propane (5,1 moles) (pureté CPG 98%), 4 litres d'acétate d'éthyle anhydre et 410 g de méthyl-1 imidazole (5 moles) (pureté CPG 99%). Ce mélange réactionnel est porté à 50°C et agité pendant 48 Heures. Le bromure cristallise au fur et à mesure du déroulement de la réaction; on laisse cristalliser une nuit, puis on essore sur filtre en verre fritté; on lave le bromure obtenu, légèrement hygroscopique, avec 2 litres d'acétate d'éthyle anhydre. Contrairement au procédé antérieur dans lequel on recueillait des cristaux jaunes claires (après trituration et lavage de l'huile jaune résiduelle) fondant à 83-85°C, dans de faibles quantités et avec un rendement de 64%, on recueille 1,064 Kg d'un produit blanc cristallin après séchage de 24 heures à 50°C sous la pression réduite de 15 mm de mercure.

Le rendement de la réaction est donc de 75%. Le produit pur fond à 82-83°C. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton, enregistré à 60MHz dans le diméthylsulfoxyde deutéré présente les absorptions suivantes (le tétraméthylsilane étant en référence interne) :

N-C(H)-N ⁺	: singulet à 9,5 ppm
C C	: massif complexe à 8,15 - 7,65 ppm
N CH ₃	: singulet à 3,93 ppm
N ⁺ CH ₂	: triplet à 4,38 ppm
CH ₂	: quintuplet à 2,40 ppm
CH ₂ -Br	: triplet à 3,57 ppm

L'analyse centésimale de ce bromure est conforme aux normes admises (0,2%).

On peut signaler que la réaction s'effectue également bien à la température ordinaire mais la durée de la réaction est alors portée à 12 jours pour obtenir un rendement identique.

5 Par ailleurs, un excès de dibromopropane n'est pas préjudiciable lorsque la réaction est effectuée à température ordinaire, par contre à 50°C, il entraîne la formation de l'impureté bis-imidazolium que l'on peut détecter par chromatographie sur couche mince de cellulose.

10 Ce bromure constitue un excellent agent de quaternisation des bases azotées. Il confère généralement aux molécules obtenues une lipophilie accrue qui permet une meilleure diffusion dans l'organisme, particulièrement dans le cerveau et une biodisponibilité plus grande que les sels d'ammoniums obtenus avec les agents de quaternisation usuels.

EXEMPLE 2 : IODURE DE (IODO-3 PROPYL-1) - 3 METHYL-1 IMIDAZOLIUM.

15 Dans un même réacteur que pour l'exemple précédant on introduit 5,05 moles de diodo-1,3 propane 4 litres d'acétate d'alkyle et 5 moles de méthyl-1-imidazole (410 g). Ce mélange réactionnel est porté à 25°C pendant 48 heures. L'iodure cristallise au fur et à mesure du déroulement de la réaction. Après essorage et lavage et séchage, on recueille 1400 g de
20 cristaux très légèrement jaunes fondant à 78-79°C.

L'analyse centésimale est conforme aux normes admises (0,2%); le spectre de résonance magnétique nucléaire, enregistré dans les mêmes conditions que pour son homologue bromé fournit les valeurs de déplacements suivantes :

25	$N-C(CH_3)-\overset{+}{N}$: singulet à 9,4 ppm
	$C = C^M$: massif complexe à 8,03-7,8 ppm
	$N-CH_3$: singulet à 3,93 ppm
	$\overset{+}{N}-CH_2$: triplet à 4,32 ppm
	$-CH_2-$: quintuplet à 2,29 ppm
30	$-CH_2-I$: triplet à 3,26 ppm.

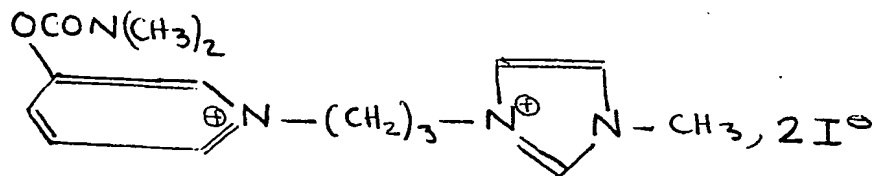
Cet iodure est un agent de quaternisation encore plus réactif que le bromure correspondant vis à vis des bases azotées.

Cet iodure peut également être obtenu par réaction du bromure de l'exemple 1 avec l'iodure de sodium dans l'acétonitrile, il s'effectue un
35 échange d'anions et une réaction de substitution.

Par exemple à 28,4 g (0,1 mole) du bromure décrit à l'exemple 1 en solution dans 200 cm³ d'acétonitrile anhydre, on ajoute 35 g d'iodure de

sodium sec et on chauffe en agitant pendant 6 heures à 60°C. Le bromure de sodium qui se forme au cours de la réaction d'échange est essoré sur verre fritté, lavé à l'acétonitrile et séché à l'étuve. On récupère la quantité calculée de ce bromure de sodium ce qui indique par la même une complète transformation du bromure de l'exemple 1 en iodure correspondant. L'acéto-
 5 nitrile est évaporé sous pression réduite à 60°C, on recueille une huile jaune qui cristallise après trituration dans l'acétate d'éthyle. Essorer les cristaux lorsque ceux-ci sont bien formés, puis les laver à l'acétone pour éliminer l'iodure de sodium non réagi. On recueille 34,7 g (92%)
 10 de cristaux légèrement jaunes.

EXEMPLE 3 : - DIIODURE DE (O-DIMETHYLCARBAMOYL)-3 PYRIDINIUM METHYL-1
IMIDAZOLIUM -3 PROPANE de formule :



A 30 g de l'iodure décrit à l'exemple 2 dissout dans 100 cm³ d'acé-
 15 tonitrile, on ajoute 13,2 g de diméthylcarbamate d'hydroxy-3 pyridine. Après 48 heures de chauffage à 60°, on évapore l'acétonitrile. Le résidu pâteux est repris par 100 cm³ d'acétone anhydre et agiter jusqu'à complète cristal-
 lisation. Essorer les cristaux jaunes obtenus et les laver à l'acétone puis à l'éther. On recueille 34,1 g (78,8%) d'iodure fondant à 119°-120°. Cet
 20 iodure recristallise dans l'éthanol absolu.

L'analyse en résonance magnétique nucléaire du proton fournit les valeurs de déplacement suivantes :

- protons en 2 et 6 du pyridinium	: massif centré à 9,24 ppm
et en 2 de l'imidazolium	
- protons en 3 et 4 du pyridinium	: système AB déformé à 8,55 et 8,29 ppm
25 C - N CH ₃ (1)	: 2 singulets respectivement à 3,02 ppm(1)
O CH ₃ (2)	et 3,14 ppm(2)
N-CH	: singulet à 3,92 ppm
pyridinium N ⁺ - CH ₂	: triplet à 4,82 ppm
30 imidazolium N ⁺ - CH ₂	: triplet à 4,40 ppm
- CH ₂ -	: massif à 2,64 ppm

Ce carbamate est un agent potentiel pour la protection contre les intoxications par certains composés organophosphorés réfractaires au :

traitement par les antidotes habituels à bases d'oximes pyridiniques.

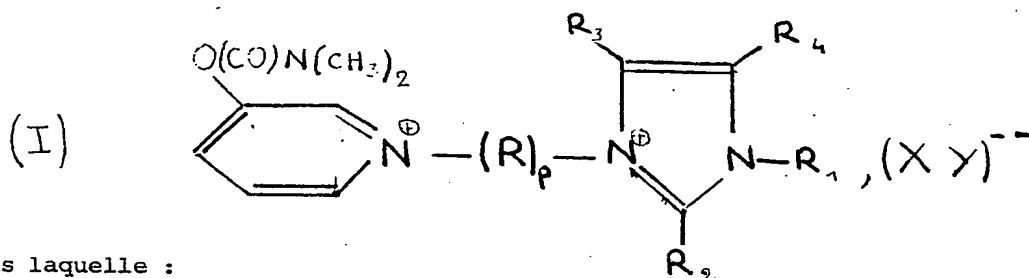
Il est très peu hygroscopique, de conservation relativement facile par rapport à la pyridostigmine qui agit aussi dans le même type d'application préventive.

5 En outre il est nettement moins toxique que celle-ci. On compare ci-dessous, comme exemple les DL 50 d'un produit selon l'invention avec la pyridostigmine déterminés par voie intrapéritonéale sur souris, lapin, rat et cobaye femelles.

	PYRIDOSTIGMINE	PRODUIT DE L'EXEMPLE 3
	DL ₅₀ / i.p.	DL ₅₀ / i.p.
10		
souris femelle	2,95 mg/kg	17,5 mg/kg
lapin femelle	3,52 mg/kg	288 mg/kg
rat femelle	3,88 mg/kg	168 mg/kg
cobaye femelle	2,08 mg/Kg	166 mg/kg

REVENDICATIONS

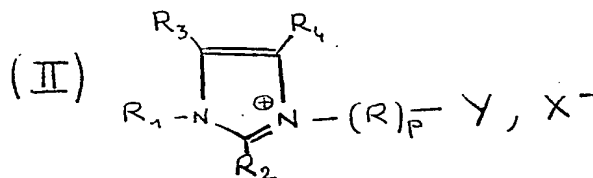
1 - Nouveaux sels doubles d'imidazolium-alcoyl-1 (dimethylcarbamoyl)-3 pyridinium caractérisés en ce qu'ils ont la formule générale :



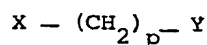
5 dans laquelle :

- le groupement carbaldoxime peut être situé en position 2, 3 ou 4 sur le cycle pyridinique;
- le radical R_p est choisi parmi les radicaux de formule $-(alkyl)_m^-$ dans laquelle -alkyl- représente un radical alkyle linéaire ou ramifié et m est égal à 3, 4, 5 ou 6, et les radicaux de formule $-(CH_2-O-CH_2)_n^-$ dans laquelle n est égal à 1 ou 2 ;
- R_1 est un radical choisi parmi les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, les radicaux hydroxyalkyle, carboxyalkyle, carbonitrile et carbaldoxime ;
- R_2 , R_3 et R_4 sont des radicaux, identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, les radicaux hydroxyalkyle, carboxyalkyle, carbonitrile et carbaldoxime ;
- X^- et Y^- étant des anions identiques ou différents sont des halogènes ou des anions tels que ceux des acides phosphorique, sulfurique, méthane-sulfonique, succinique, maléique, tartrique et phtalique.

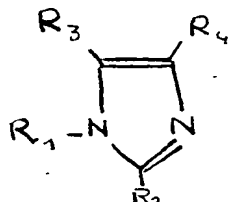
2 - Procédé de préparation des sels doubles de la revendication 1, dans lequel on fait réagir à chaud dans un solvant convenable une (dimethylcarbamoyl)pyridine avec un halogénoalkyl-1 imidazolium de formule :



le produit (II) étant obtenu par réaction d'un dihalogénoalcane de formule générale :



et d'un alkylimidazole de formule générale :



formules dans lesquelles (R)_p,

- 5 R₁, R₂, R₃, R₄, X et Y ont la signification donnée dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on opère pour cette dernière réaction en présence d'un solvant constitué par l'acétate d'éthyle
- avec un rapport de molarités du dihalogénoalcane et de l'alkylimidazole compris entre 1 et 2,
- 10 - et à une température réactionnelle élevée.
- 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 20°C et 77°C.
- 4 - Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le dihalogénoalcane et l'alkylimidazole sont en quantités sensiblement
- 15 équimolaires.
- 5 - Médicaments nouveaux, utilisables à titre préventif dans la lutte contre les intoxications par les dérivés utilisés comme pesticides, caractérisés en ce qu'ils renferment un produit nouveau selon la revendication 1.